

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（I）

目 次

課題番号			
KH11001	バイオフィotonicsを利用した細胞組織障害を視る、測る、解析する技術の開発	川西 徹	1
KH11002	成長制御機構の解明と成長障害治療法の開発	緒方 勤	16
KH12072	変異を克服した画期的抗ウイルス薬の開発	野口博司	21
KH21004	動脈硬化症と血栓症にかかわるスフィンゴシン1-リン酸 (S1P) 受容体 (S1P3) の拮抗薬の開発	望月直樹	30
KH21005	遺伝子改変動物を用いた病態関連因子の解明と創薬への応用に関する研究	田上昭人	40
KH21006	病態時の侵害情報伝達に関与するプリン受容体の機能解明	井上和秀	100
KH21007	蛋白立体構造異常を原因とするコンフォメーション病に対する病態解明と創薬探索システムの確立	桃井 隆	126
KH21008	高密度CGHアレイを用いた新規白血病・リンパ腫治療薬の標的分子の探索	小川誠司	144
KH21009	脂質代謝・機能の解明とその抗微生物薬開発への応用	花田賢太郎	154
KH21010	繊維芽細胞の放出するmacrophage活性化因子とJAG1蛋白の関連と臓器繊維化の機序解明	香坂隆夫	168
KH21011	血管におけるレクチンを介する生体防御システムの解明と創薬への応用	若宮伸隆	181
KH21012	コネキシン遺伝子の癌抑制機能の網羅的解析；癌予防および治療への応用	矢野友啓	196
KH21013	免疫グロブリン大量静注療法的作用機序解明と新しい治療標的分子の探索	阿部 淳	208
KH21014	受精および初期胚発生における糖鎖の役割解析とその応用に関する研究	藤本純一郎	221
KH21015	細胞内エネルギー代謝制御分子の機能発現機構の解明と新規治療薬への応用	江崎 治	235
KH21018	アルツハイマー病における新規創薬ターゲット検索のための、APP細胞内ドメインの機能解析	中山耕造	247
KH21019	創薬への応用を目標としたB細胞の分化・増殖・細胞死の制御機構解明に関する研究	上出利光	262
KH21021	エンドトキシン認識・刺激伝達機構の解明と医療への応用に関する研究	西島正弘	286
KH21022	ウイルスRNA結合ペプチドを用いたC型肝炎治療薬の開発	鈴木哲朗	300
KH21023	末梢血幹細胞の分化増殖機構の解明と創薬への応用に関する研究	葛西正孝	310
KH21101	DNAマイクロアレイによる多発性硬化症の迅速診断法の樹立に関する研究	佐藤準一	318

KH22073	機能性精神疾患のハイスループットSNPs解析と機能解析による創薬標的分子の解明	功刀 浩 …… 344
KH31024	超難溶性薬物の効率的製剤化に非品質の特異性を活用する技術とその評価法の確立	吉岡 澄江 …… 358
KH31025	生薬及び漢方処方の科学的品質保証に関する研究	合田 幸広 …… 373
KH31026	食中毒細菌の新規迅速検査法の開発とその評価法に関する研究	工藤由起子 …… 390
KH31027	ハイスループット・ヒト型遺伝毒性試験系の構築	能美 健彦 …… 402
KH31028	ヒト肝細胞で置換された肝臓を持つマウスの医薬品開発への利用ー非拘束マウスの胆汁採取分析技術の確立ー	吉里 勝利 …… 417
KH31029	高度分析評価技術を応用した医薬品製剤開発および製造工程管理手法の研究	檜山 行雄 …… 435
KH31030	患者個別化薬物治療のための遺伝子タイピング法及びメタボロミクス的手法の開発に関する研究	斎藤 嘉朗 …… 449
KH31031	細胞医療に用いられる細胞組織利用医薬品の品質・安全性評価技術の開発	山口 照英 …… 466
KH31032	医薬品等の有効性・安全性を保証するための分析・解析技術の評価と標準化に関する研究	林 讓 …… 481
KH31034	プロテオミクス及び構造生物学的アプローチ等を用いたバイオ医薬品の特性解析・品質評価技術の開発	川崎 ナナ …… 494
KH31035	生物由来製品のウイルス安全性に関する基盤研究	内田 恵理子 …… 509
KH31036	臨床薬理学的視点による薬効ゲノム情報活用のための基盤研究	東 純一 …… 525
KH32074	IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験実施基盤の構築	永井 洋士 …… 537
KH41037	抗フリーラジカル療法を目指した基盤研究と創薬への応用	網脇 祥子 …… 551
KH41038	ボツリヌス神経毒素有効成分を利用したジストニア・痙縮等の治療法の確立と筋萎縮性側索硬化症に対するdrug delivery systemの開発	梶 龍兒 …… 566
KH42075	熱帯病・寄生虫症に対する稀少疾病治療薬の輸入・保管・治療体制の開発研究	名 和 行文 …… 576

IT技術を用いた低コストかつ高品質な大規模臨床試験 実施基盤の構築

所 属 先端医療振興財団
臨床研究情報センター研究事業
研究者 永井 洋士
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨

複数の医師主導臨床試験を運用モデルとして、Webを中核とする比較臨床試験（e-トライアル）に適したプロトコルと電子的データ収集・管理システムを整備し、その合理的かつ効率的な運用体制を構築した。

分担研究者

- (1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 検証部 福島雅典
- (2) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター研究事業 石戸是亘
- (3) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター研究事業 松山琴音
- (4) 先端医療振興財団 臨床研究情報センター研究事業 大門貴志
- (5) 東北大学医学部 高次機能障害学 森 悦朗

A. 研究目的

本研究は、複数の医師主導臨床試験を運用モデルとして、(1) IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験の実施体制を構築し、(2) 医師主導大規模臨床試験の汎用的基盤を整備することを目的とする。

B. 研究方法

本研究でモデルとする医師主導臨床試験について、倫理性・科学性・安全性が担保された研究計画を策定し、Webを中核とする比較臨床試験（e-トライアル）に適した標準的なプロトコル、症例報告書、説明・同意文書、有害事象対応マニュアルを完成させる。また、高品質なWeb症例登録・追跡システムを整備するとともに、合理的なデータマネジメント体制を構築する。実際の臨床試験での運用を通じてそれらの妥当性を評価し、e-トライアルの実務的な基盤を確立する。加えて、臨床試験の開始に必要な各種文書の作成要領を整備することにより、医師主導臨床試験の基盤構築に資する。これらの作業を通じて得られたノウハウを集約し、IT技術を利用した大規模臨床試験

の実施基盤を構築する。

（倫理面への配慮）

本研究を含め、臨床研究に携わるものにはデータ取扱者としての守秘義務があり、個人情報保護のために最大限の努力を払うことが必須である。被験者の個人情報を当が受け取る際には、当該施設の担当医師以外が識別できないよう、予め施設において患者氏名を削除し、カルテ番号に代わる番号として新たに被験者識別番号を付与する。すなわち、当センターで受け取る被験者情報は匿名化され、施設から氏名やカルテ番号等の個人情報が知らされることはない。

C. 研究結果

① e-トライアルに適したプロトコル等の開発

本研究で最初のモデルとした臨床試験は、脳卒中再発予防に関する多施設共同ランダム化比較試験（目標：3,000例、参加施設：約130施設）であった。本試験については、臨床試験実施責任者と協力してWebを介するデータ収集に適した綿密なプロトコルを完成させた。同様に、プロトコルで規定される情報を正確に収集し、高度な解析を実施するための症例報告書（CRF）様式、並びに、「臨床研究に関する倫理指針」の要求事項を満たす説明・同意文書を同年度に作成した。その際、CRF様式の作成にあたってはコンピュータ上での入力を想定し、データ入力を極力自動化することを試みた。これらの文書作成を通じ、e-トライアルを計画・実行する上での専門知識とノウハウが急速に蓄積することとなった。

平成19年3月現在、症例登録の遅延はあるものの、モデル試験は概ねプロトコルどおりに進んでおり、e-トライアルとして定めた運用手順の妥当性が確認されたと言ってよい。なお、当該プロ

トコルでは、担当医師が入力した CRF を印刷し、施設内の他の医師がそれを確認するという運用手順を定めた。しかしながら、一部の施設ではこの手順が形骸化している可能性が否めず、運用法の改善が必要と考えられる。

② Web 症例登録・追跡システムの開発と運用
比較臨床試験を効率的に運営するため、被験者の適格性判定と薬剤のランダム割付けを同時に可能とする Web 登録・追跡システムを整備し、これを運用している。本システムを利用することで症例登録と追跡データ入力が省力化され、不明瞭な文字や曖昧な記載は一掃されたと言ってよい。また、本システムにはデータの整合性を自動的に判定する論理式が組み込まれ、不整合データの発生が最小限に抑えられている。こうしたソフト/ハードウェア環境を整えることにより、ランダム化比較試験を効率的に実施する上での強力な支援ツールが整ったと言える。

最初のモデルとした臨床試験については、システムの運用と施設・ユーザー管理業務を継続して実施中であり、平成 19 年 3 月 16 日現在で 1,111 例の症例が登録された。また、追跡データも続々と集積しており、データマネジメント作業が進行中である。ただし、本システムの運用を通じて問題点も浮上し、より合理的なシステムに進化させるべくシステムの修正が必要となった。具体的には、被験薬の服用コンプライアンスデータの収集方法やイベントデータの収集形式に関する修正を行った。

③ PDF 症例登録・追跡システムの開発と運用
Web 症例登録・追跡システムの導入と運用には強固なネットワーク・サーバー環境が必要であるだけでなく、個々の研究に特化した入力画面と論理チェックプログラムを準備せねばならない。その準備には、研究規模の大小に関わらず、同程度のコストがかかると言ってよい。そのため、多施設共同研究であっても比較的規模が小さい場合には、費用対効果のバランスがとれないことが多い。こうした中、より簡便かつ廉価なデータ収集・管理システムの需要が強い。そのため、平成 18 年度、PDF 書式 (Adobe 社) を利用して簡易型の臨床試験データ収集・管理システムを開発し、実際の運用を通じた評価を行った。

具体的には、紙媒体で作成した CRF を Acrobat Professional で電子化 (PDF 化) し、その電子 CRF (PDF-CRF) にデータの論理チェックプログラムを埋め込んだものである。また、本 PDF-CRF を適切に管理するため、収集した PDF-CRF 内のデータを一括して XML 形式に変換する機能、並びに、統計解析に適した形でデータを出力する機能を用意した。更に、PDF-CRF の配布と回収に際しては、自動版数管理が行える Web ベースの文書管理システムを利用するとともに、通信路上の安全確保のために SSL を使用することになった。

このように、本システムについては、従来の Web システムで必要だった中央サーバー上での複雑なデータベースシステムの構築が不要であり、PDF-CRF を利用する医師は Acrobat Reader (広く普及している無料ソフト) のみを用いてデータを入力・保存することが可能である。また、本システムはリアルタイムで中央サーバーと通信する必要がないため、カルテ庫等のインターネット接続が利用できない環境下でのデータ入力が可能である。すなわち、入力済みの PDF-CRF を一旦ローカルコンピュータに保存し、後にこれを中央サーバーにアップロードするわけである。

なお、当センターで運営を支援する某臨床研究 (データ項目数: 約 40 項目) のデータ収集・管理システムとして本 PDF-CRF を作成したところ、その作成に要した労力は約 0.3 人月であり、それは当センターの従来のシステムを用いた場合の約 1/8 であった。すなわち、本 PDF-CRF を利用することでシステム導入期間の大幅な短縮化が実現されたことになった。

ただし、本システムについては、実際の運用を通じて複数の問題点も発生しており、更なる検討が必要な状態にある。とりわけ、PDF-CRF 内に格納されたデータの出力機能にエラーが発見され、その解決策を検討しているところである。また、今のところ、本システムは中央サーバー上の割付システムとの連携が図れておらず、ランダム比較試験への対応は今後の課題である。なお、本システムは GCP が規定する要件に対応していない部分があり、現時点においてはこれを薬事法下の治験で使用することはできない。こうした状況の下、本システムを適用する臨床研究のタイプを選定しているところである。

④ 来院予告・CRF 督促メール配信システムの開

発と運用

臨床試験を円滑に進める上で、効率的かつ最適なタイミングで追跡データを収集することは大きな課題である。そのため、本研究では、臨床試験の進捗に即して来院予告と CRF の督促を行う電子メール配信システムを開発し、実際の運用を通じた評価が進行中である。

具体的には、個別症例の登録日または治療開始日を起点として次回来院日や CRF 提出期限を自動計算し、その情報をデータマネジャーに伝えるシステムである。また、本システムには、個々の CRF 回収状況を一覧として表示する機能が付与されている。担当のデータマネジャーは、それらの情報をもとに、予めシステム内に用意されたテンプレート文書を利用してメッセージを作成することになる。作成されたメッセージは、本システムを通じて電子メールで担当医師に配信されるわけである。

このように、本システムを利用することで多くの手間をかけずして最適なタイミングで CRF の回収が可能になることが期待されている。実際、本システムを運用中の臨床試験では、その進捗管理にかかる作業負荷が大幅に低減した。また、医師による CRF 提出忘れは減少したことが推察される。

⑤ データ問合せメール配信システムの開発と運用

高品質な Web 登録・追跡システムを利用することで臨床試験データの品質が向上することは改めて言うまでもない。更には、データ入力条件を厳格に制御することで bad data の混入を完全に排除することもシステム的には可能である。しかしながら、臨床試験の現場はあくまで医療であり、必要なデータを集められない場合も多くある。こうした状況の下、Web システムへのデータ入力の段階においては bad data の混入をある程度許容し、後で効率的にそれら进行处理するという方法があり得る。

そうした事後処理を効率的に実施するため、平成 18 年度、bad data の抽出とそれに関する問合せ作業を自動的に行うシステムを開発した。具体的には、Web 登録・追跡システムを介して中央サーバーに蓄積したデータについて、不整合データや未入力データを検索・抽出し、問い合わせメッセージを添えた電子メールを自動的送信するシステムである。

平成 18 年 9 月 6 日、本システムを利用して最初のモデル試験に症例を登録した医師のうち、提出されたデータに問題があった約 50 人の医師へ一斉に問合せメールを送信した。それに呼応して 1 週間で 229 回データベースへのアクセスがあり、多くのデータ修正があった。現在、当該試験に症例を登録した個々の医師に対し、月に 1 度の問い合わせメールを自動配信しており、随時データ修正がなされているところである。また、一定の期限を過ぎても提出されない追跡データについて、2 週間に 1 度の督促メールを自動配信中である。

このように、本システムを利用することでデータの品質管理作業が大幅に効率化する可能性がある。しかしながら、このシステムを適切に運用するためには、各々の臨床試験に特化してデータの論理チェックプログラムを作成せねばならず、その作成には高度のノウハウと相応の作業時間が必要である。同時に、どのデータについてどのような問合せを行うか（問合せスペックの決定）については、深い臨床的洞察力と周到な統計解析計画が必要であり、熟練したデータマネジャーの協力が欠かせない。当然ながら、データベースを熟知したシステムエンジニアの作業が不可欠となる。

このように、bad data の抽出から問合せメールの発信までの一連の過程を自動化するためには各種専門家の英知を結集する必要があり、医師だけの研究グループでできるものではない。その上で、個々の臨床試験について、システム導入にかかる労力と期待される効果とのバランスを考慮して、本システムの適用考えることになろう。現時点において、参加医師数と症例数が多い臨床試験ほど、本システムの導入メリットが大きいものと考えている。

⑥ e-トライアルに適したデータマネジメント体制の構築

臨床試験を実施する上で、効率的かつ合理的なデータマネジメント体制を構築することは大きな課題である。とりわけ、長期間にわたる大規模臨床試験において、継続的に発生する大量のデータを管理するには膨大な作業を要し、莫大な人件費がかかっている現実がある。最初のモデルとした臨床試験では、Web 上でのデータ入力の段階で自動的な論理チェックを行った後、適切な警告メッセージを表示したところ、空欄や不整合データ(いわゆる bad data)の発生が最小限に抑制できたと考えられる。とりわけ、最初のモデル試験におい

平成 17 年 8 月までに収集されたベースラインデータ 329 例の品質を評価したところ、bad data の混入割合は 5%以内にとどまり、データの品質を確保する上での Web システムの利点が推察された。システムの構築にはこうした bad data の発生を完全に防止することも可能だが、試験の進捗を妨げぬよう、実際の医療に即した柔軟性あるシステムが必要であろう。

とりわけ、臨床的なエビデンス構築のための臨床試験では、GCP 管理下に行われる治験とは異なり、データの品質と医療の実情のバランスを考慮せねばならない。そもそも、診療と分離したデータを要求する臨床試験は成り立たず、医療の 1 形態として臨床試験を実施する必要がある。なお、その場合であっても、臨床科学としての妥当性と被験者の安全性が十分に確保されるべきことは言うまでもない。

こうした状況の下、臨床的エビデンスの構築のための臨床試験におけるデータマネジメント法の例として以下の手順を策定した。まず、効果判定に必要なデータ（エンドポイント等）と品質管理上のデータ（一般検査等）を区別し、厳格に管理すべきデータ項目を選別する。当然ながら、これらのデータ選別には深い臨床的洞察力が必要であり、技術的に一線を引けるものではない。その上で、厳格に管理すべきデータ項目について、蓄積したデータに対する論理チェックプログラムを開発し、一定期間ごとに bad data を抽出していく。それをもとに、担当医師への問い合わせを行いつつ、順次データを固定する。こうした方法をとることにより、大規模臨床試験のデータマネジメント作業の大幅な軽減が期待されよう。

⑦ 「重篤な有害事象報告」の効率的な収集・管理体制の構築

臨床試験を安全に行うためには、関連して発生する重篤な有害事象（SAE）報告を効率的に収集し、それを適切に管理する必要がある。現在、SAE 報告は FAX を含む紙媒体で収集されているのが一般的であり、大変煩雑な作業を医師に強いている。こうした状況の中、SAE 報告は集まりにくく、実際には収集された以上の有害事象が発生している可能性が高い。一方で、その受け手側においても判読不能文字が多発し、確認と集計作業にも多大な作業を余儀なくされている現状がある。こうした状況を改善す

べく、書き込み可能な PDF システムを利用して SAE 報告の電子化を試みている。とりわけ、我々が開発した PDF-SAE 報告システムには、SAE 報告書を電子メールで関連部署に送信する機能が組み込まれている。

本 SAE 報告書書式内のボタンをクリックすることで、担当医師は複数の部署へ同時に SAE 報告を提出できるようになった。すなわち、本システムを適切に運用することにより、SAE 報告にかかる医師の手間は大幅に軽減され、判読不能文字は一掃されると言ってもよい。更に、本 PDF-SAE 報告システムに格納されたデータは半自動的にエクセル形式への抽出が可能であり、集計作業の大幅な省力化を期待している。当センターでは、新たに支援する全ての臨床試験で本 PDF-SAE 報告システムを利用しており、円滑な運用がなされている。

⑧ e-トライアル実施体制の評価・検証

最初のモデルとした大規模臨床試験の運用にあたってはいくつかの問題点が浮上し、それらを解決するために運営体制の見直しが必要であった。とりわけ、刻々と集積する膨大なデータの管理方法について様々な議論を重ねた結果、定期的な一斉問合せを中核とするデータマネジメント方針を採用したものである。

その方針に沿ってデータマネジメント作業を行いつつ、実運用の中でそれを評価した。とりわけ、前述のデータ問合せメール配信システムを利用して、bad data の抽出とその問合せを行うことになった。実際、本システムから発信された問合せメールに返答して多くのデータ修正がなされ、当該システムの実効性が確認されたと言える。しかしながら、この問合せメールへ対応するか否かは担当医師の熱意と主任研究者の指導力に強く依存していると言わざるを得ない。すなわち、本研究においてデータ品質を高めるための強力なツールが整備されたとは言え、結局は個々の医師にボールは投げ返されるわけである。なお、当然ながら、こうしたデータマネジメント方針とその支援システムは他の研究にも適用可能であり、臨床的エビデンスの構築を目的とする臨床試験における革新的な運用モデルになる可能性がある。

また、本研究で当初に予定していた臨床試験のみならず、他の 2 つの臨床試験についてもモデルとして支援し、e-トライアル実施体制の評価に資することになった。いずれの臨床試験も、症例登

録から追跡に至る全てのデータを Web システムにて収集するものである。これらの臨床試験の立ち上げにあたっては、最初のモデル試験で培われたノウハウが大きく生かされることになった。同時に、最初のモデルで浮上した問題を事前に回避することで、より迅速な体制の整備が可能であった。これらの臨床試験は今も順調に進行しており、最初のモデル試験で整備した e-トリアル実施体制の基本的な妥当性が確認されたと考えられる。

⑨ 標準的なプロトコルフォーマットの確立

臨床試験を開始するためには、必要事項を網羅した綿密かつ周到なプロトコルが不可欠であり、それを試験のプロセスに即して整然と記載する必要がある。我々は、プロトコルの標準的なフォーマットとその各項目に対するテンプレート文書を完成させ、それらをデータベースシステムとして完成させた。その結果、それまで何ヶ月も要していたプロトコル開発期間が大幅に短縮されることになった。本テンプレート文書の波及方法について、引き続き検討を進めているところである。

⑩ 臨床試験関連文書作成要領の整備

医師主導臨床試験の実施体制を整備し、倫理性・科学性・安全性が担保された試験を実施するため、「臨床研究実施計画書作成要領」、「説明・同意文書作成要領」、「試験薬概要書作成要領」、「有害事象発生時の報告・対応手順書」、「主任研究者の業務手順書」を整備した。また、臨床試験の立ち上げから統計解析までの作業手順を均質化するため、それぞれ、プロジェクトマネジメント、データマネジメント、施設・症例登録業務、統計解析業務に関する標準手順書を整備した。これによって、医師主導臨床試験を合理的かつ効率的に進める上での基本的な作業手順が定まったことになる。また、それまで個々の臨床試験ごとに別々の運用がされていた独立データモニタリング委員会（効果安全性評価委員会）について、「独立データモニタリング委員会に関する標準手順書」の雛形を作成した。

⑪ 医師主導治験実施体制の整備

H15年の薬事法改正によって医師主導治験のトラックが開口したのは周知の事実である。しか

しながら、医師自らが治験を行うことは、資金的・マンパワー的に困難な状況に変わりはない。とりわけ、多施設が共同して行う医師主導治験については、その運用体制のあり方すら確立しているとは言い難い。こうした状況の下、脳卒中後の失語症に関する某臨床試験をモデルとして、多施設共同医師主導治験の合理的な運用体制のあり方を検討した。

まず、多施設共同研究として各施設で発生するデータを適切にまとめるためには、それを物理的に1ヶ所へ集中する必要がある。更に、研究を治験として実施後、保険医療への還元を目指す場合、その成果を製薬企業等に引き継がねばならない。引き継ぎを円滑に行うためには、治験データに関する権利について事前に取り決めておくことが不可欠となる。実際、その権利が多くの施設に分散した場合、治験成果を企業が引き継ぐことが事実上困難となる。換言すると、多大な労力をかけて治験を実施したとしても、保険医療化にはつながらないわけである。

しかしながら、現行のGCPにおいては、個々の施設それぞれが「自ら治験を行うもの」と位置付けられるため、各施設で発生した臨床データはその施設に帰属すると考えるのが一般的である。実際、こうした権利関係の取り決めはGCP規制の範囲外であり、法律に則ってこれを整理することはできない。こうした事情の下、治験終了後の混乱を回避するため、共同研究上の責任医師（主任研究者）の所属施設に治験データの専用実施権を集約するというスキームを考案した。すなわち、研究参加施設を募る際、GCP上の役割分担とは別に、各施設と主任研究者施設との間で治験データの専用実施権に関する契約を締結することになる。

一方で、企業からの支援を受けて医師が自ら治験を行う場合、多かれ少なかれ、潜在的な利益相反状態が発生することになる。できる限りこの状態を回避することが望ましいものの、それを完全になくすことは困難である。そのため、利害関係を適正に調整し、利益相反状態を適切に開示することが必要になろう。ただし、治験成果を保険医療へと還元するためには、最終的に製薬企業等の協力が必要なことは事実である。こうした中、治験計画のできるだけ早い段階から企業とのパートナーシップを構築し、その支援を得つつ医師主導治験を行うことは妥当な選択肢と言える。しかしながら、企業からの経済的支援を受けつつ、治験成果の全てを無条件に当該企業に渡すとなれば医師主導治験の意義自体が危うくなろう。とは言え、支援企業にとっても何らかの潜在的メリットがない限り、真のパートナーシ

ップは成立し得ないことは明らかである。企業としては、将来的に見込まれる市場規模の大きさに応じ、有償または無償でデータの利用権の譲渡を受け、それを申請資料として利用することになる。

D. 考察

本研究では、複数の医師主導臨床試験をモデルとして、IT技術を用いた低コストかつ高品質な臨床試験実施基盤の整備を進めてきた。しかしながら、治験外の臨床試験については様々な実施形態が考えられ、以下の点にバランス感覚が必要になる。

1) データの品質

効果判定に必要なデータ（エンドポイントなど）と品質管理上のデータ（一般血液検査など）では臨床科学上の重要度が異なるため、両者を区別して効率的な品質管理方針を決定する必要がある。また、原資料との照合や監査を実施するに勝ることはないが、それが不可能な場合には効果的なセントラルモニタリングの仕組みを考えねばならない。更に、データ品質の裏づけとして、GCPでは全ての変更履歴を残すことが要求されているが、治験外の臨床試験でそれをどこまで行うかについて検討が必要である。

2) 診断の精度

多施設共同臨床試験において、個々の症例における診断精度を高めるためには具体的な診断基準をプロトコル中に明記することが不可欠である。同時に、診断の根拠となるデータを収集することで診断の信頼性が向上することになる。それでもなお診断に恣意性の混入が懸念されるときには、専門家が一括して全症例の診断をレビュー（中央レビュー）することで信頼性の向上と診断の均質化を図る必要性が生ずる。しかしながら、フィルム収集等の問題で全症例のレビューが現実的に困難な場合には、一部の症例のみを中央でレビューする（ランダム抽出レビュー）という方策をとらざるを得ない。なお、診断精度を担保する上での臨床科学的な意義が両者で異なることは言うまでもない。

3) 治療の精度

とくに治験外の臨床試験では、実際の医療に即して治療計画を立てる必要がある。逆に、医療の流れと解離した治療計画は臨床試験

の進行を阻害し、プロトコル違反の頻発を招くことになる。すなわち、研究の科学性を高める一方で、治療計画は実際の医療とのバランスにおいて規定すべきである。なお、治療精度の1つの指標として服薬コンプライアンスを評価する場合、薬剤のPCPシートを回収することが望ましいが、それが困難な場合には服薬手帳の配布や問診で代用することも考えられる。

E. 結論

複数の臨床試験をモデルとして、IT技術を用いた低コストかつ高品質な比較臨床試験（e-トライアル）の実施体制がほぼ整備された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 永井洋土, 松山琴音, 高原志津子, 橋田寿美, 郡山達男, 松本昌泰. 脳卒中大規模臨床試験 (J-STARS) をモデルとした電子的臨床データ収集基盤の構築. 脳卒中 (in press)
- 福島雅典, 永井洋土, 手良向聡, 他. 臨床試験の支援のしくみとあり方. がんの臨床 (in press)

2. 学会発表

- 黒木慎也, 永井洋土, 福島雅典, 他. 低コストかつ効率的な臨床研究データ遠隔収集システムの構築. 2006年11月 第26回医療情報学連合大会 札幌
- 永井洋土, 福島雅典, 臨床試験・研究の基盤と実際-臨床研究情報センターの役割-. 2005年4月 第30回日本脳卒中学会合同シンポジウム 岩手
- 楠 康代, 手良向聡, 永井洋土, 江口直樹, 小島伸介, 大門貴志, 津村 はやみ, 藤井由佳, 多田春江, 松山晶子, 福島雅典. 臨床研究実施計画書 作成支援システム「スタディデザイナー」の開発. 2005年11月 第25回医療情報学連合大会 横浜

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許出願

- なし

2. 実用新案登録

- なし

3. その他

- なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅰ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前)4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社